

ATUL KUMAR TANEJA

**SÍNDROMES TALASSÊMICAS DIAGNOSTICADAS NO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO –1980 A 2004**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para conclusão
do Curso de Graduação em Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2005**

ATUL KUMAR TANEJA

**SÍNDROMES TALASSÊMICAS DIAGNOSTICADAS NO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO –1980 A 2004**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para conclusão
do Curso de Graduação em Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Ernani Lange de São Thiago
Orientador: Prof. Dr. Jovino dos Santos Ferreira
Co-orientador: Dra. Vera Lúcia Paes Cavalcanti Ferreira**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2005**

Taneja, Atul Kumar.

Síndromes talassêmicas diagnosticadas no Hospital Universitário – 1980 a 2004 / Atul Kumar Taneja. - Florianópolis, 2005.

52p.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) - Universidade Federal de Santa Catarina - Curso de Graduação em Medicina.

1. Talassemia. 2. Talassemia beta 3. Talassemia alfa 4. Anemia falciforme. 5. Anemia Hemolítica III. Síndromes talassêmicas diagnosticadas no Hospital Universitário – 1980 a 2004.

"Os sete grandes pecados capitais:

1. Riqueza sem trabalho
2. Prazeres sem escrúpulo
3. Sabedoria sem validade
4. Comércio sem moral
5. Religião sem sacrifício
6. Política sem idealismo
7. Ciência sem humanidade"

Mahatma Gandhi

*Aos meus pais,
Inder Jeet Taneja e Parkash Taneja,
cujos amor e educação tornaram-me
a pessoa que eu sou.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Inder Jeet Taneja e Parkash Taneja, acima de tudo e de todos, pelo que fizeram por mim em todos esses anos, e à minha irmã, Angela Taneja, pelo suporte emocional e preciosos conselhos.

Aos meus amigos, Manssur Gustavo Cassias Pereira, Christie Marrie Schweitzer, Leandro Akio Tomita e Carla Cristina Alves, pelo empenho em colaborar com a pesquisa.

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Jovino dos Santos Ferreira e Dra. Vera Lúcia Paes Cavalcanti Ferreira pelos ensinamentos, paciência, confiança e dedicação.

Agradeço também aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário de Florianópolis (SAME-SPP).

SUMÁRIO

RESUMO	vi
SUMMARY	vii
LISTA DE SIGLAS E TERMOS	viii
1. INTRODUÇÃO	01
2. OBJETIVO	07
3. MÉTODO	08
4. RESULTADOS	10
5. DISCUSSÃO	30
6. CONCLUSÕES	37
NORMAS ADOTADAS	38
REFERÊNCIAS	39
APÊNDICE	42

RESUMO

Objetivo: Relacionar, na amostra estudada, as diversas síndromes dentro do espectro das talassemias e hemoglobinopatias associadas, e estudar o perfil clínico e laboratorial dos pacientes com síndromes talassêmicas diagnosticados no Hospital Universitário no período de 1980 a 2004. **Método:** Foi realizado um estudo observacional, descritivo e transversal, baseado na revisão de 164 prontuários de pacientes, registrados pelo Serviço de Arquivo Médico, com diagnóstico de anemias hemolíticas hereditárias, e destes, incluídos 28 pacientes com síndromes talassêmicas. **Resultados:** O diagnóstico das síndromes talassêmicas teve um predomínio na população adulta (67,85%) e gênero feminino (78,57%). A maioria dos pacientes estudados era caucasiana (64,28%), oriunda de Santa Catarina (57,15%) e São Paulo (14,30%). Em 53,57% dos pacientes não foi detectado o registro de história familiar e a descendência italiana foi registrada somente em 10,70% dos casos. A hipocromia e anisocitose, acompanhadas de microcitose, foram as alterações morfológicas mais presentes. A curva de fragilidade osmótica esteve diminuída em 14,30% dos casos. A associação de anemia falciforme e talassemia esteve presente em 32% dos casos estudados. O tratamento cirúrgico foi indicado em 14,29% dos pacientes e a terapia com ácido fólico predominou com 53% dos pacientes. 17,85% dos pacientes necessitaram transfusão sangüínea. O estudo anátomo-patológico da peça cirúrgica foi realizado em 50% dos pacientes submetidos à cirurgia, e daqueles submetidos à esplenectomia, 100% receberam imunoprofilaxia. Doenças infecto-parasitárias foram as comorbidades mais presentes. **Conclusões:** A β -talassemia *minor* é a síndrome talassêmica mais freqüente na população atendida no Hospital Universitário. As características predominantes desses pacientes são: adulto, gênero feminino, caucasiano, com anemia microcítica e hipocrômica, associada à anisopoiquilocitose eritrocitária.

Palavras-chave: Talassemia, talassemia beta, talassemia alfa, anemia falciforme, anemia hemolítica.

SUMMARY

Objective: To relate, in the sample studied, the various syndromes inside the thalassemias spectrum and his associated hemoglobinopathies and to study the clinical and laboratorial profile of the patients with thalassemic syndromes that have been diagnosed at the Hospital Universitário in the period of 1980 until 2004. **Method:** An observational, descriptive and transversal study was performed by the revision of 164 handbooks registered by the Medical Archive Service, with the diagnosis of hereditary hemolytic anemias, and from them, 28 patients were included with thalassemic syndromes. **Results:** The diagnosis of the thalassemic syndromes had a predominance in the adult (67,85%) and female (78,57%) population. The majority of the patients studied were caucasian (64,28%), originated from Santa Catarina (57,15%) and São Paulo (14,30%). In 53,57% of the patients there was no register of familial history and the italian origin was registered only in 10,70% of the cases. Hipocromy and anisocytosis, followed by microcytosis, were the morphologic changes most present. The osmotic fragility test was diminished in 14,30% of the cases. The association between sickle cell disease and thalassemia was found in 32% of the studied cases. The surgical treatment was indicated in 14,29% of the patients and the folic acid therapy predominated in 53% of the patients. 17,85% of the patients needed transfusion therapy. The pathologic study was performed in 50% of the patients that needed surgical treatment, and 100% of the patients that needed splenectomy had received immunoprophylaxis. Infections and parasitic diseases were the most common comorbidities associated. **Conclusions:** The β -thalassemia *minor* is the most frequent thalassemia syndrome in the population attended by the Hospital Universitário. The predominant characteristics of these patients are: adult, female, caucasian, with microcytic and hypochromic anemia, associated with anisopoikilocytosis.

Key-words: Thalassemia, beta-thalassemia, alfa-thalassemia, sickle cell disease, hemolitic anemia.

LISTA DE SIGLAS E TERMOS

α – alfa

β – beta

BD – bilirrubina direta

BI – bilirrubina indireta

BT – bilirrubinas totais

CHCM – concentração de hemoglobina corpuscular média

FA – fosfatase alcalina

fL – fentolitros

GGT (γ GT) – gama-glutamil-transferase

Hb – hemoglobina

HCM – hemoglobina corpuscular média

He – hematimetria

Ht – hematócrito

HU – Hospital Universitário

major – maior

minor – menor

PCR – reação em cadeia polimerase

PR – Paraná

RDW - *Red cell dispersion width* ou índice de anisocitose

RJ – Rio de Janeiro

RNA – ácido ribo-nucleico

RS – Rio Grande do Sul

SAME – Serviço de Arquivo Médico

SC – Santa Catarina

SP – São Paulo

TGO (AST) – aspartato amino-transferase

TGP (ALT) – alanina amino-transferase

VCM – volume corpuscular médio

1 INTRODUÇÃO

As síndromes talassêmicas constituem um grupo heterogêneo de distúrbios genéticos cujas manifestações clínicas resultam da deficiência total ou parcial na produção das cadeias de globina que formam as hemoglobinas. Estas anormalidades manifestam-se laboratorialmente como anemias hemolíticas microcíticas e hipocrômicas, com índice de anisocitose (RDW) normal ou pouco aumentado, reticulocitose e de severidade clínica variável^{1,2,3}.

Em 1925, Thomas Cooley e Pearl Lee descreveram uma forma severa de anemia, ocorrendo em crianças de origem italiana, associada a esplenomegalia e alterações ósseas características. Durante a década seguinte, uma forma leve foi descrita independentemente por vários pesquisadores italianos. Como as primeiras descrições foram relatadas em crianças com origem do Mediterrâneo, a doença foi posteriormente denominada talassemia, termo oriundo da palavra grega “*thalassa*”, que significa mar. Após duas décadas, tornou-se claro que Cooley e Lee haviam descrito o estado homozigoto ou o componente heterozigoto de uma doença não confinada somente ao Mediterrâneo, mas ocorrendo também em países tropicais. Nos últimos 20 anos, as duas formas dessa desordem, α - e β -talassemia, resultantes da síntese deficiente da cadeia α - e β -globina da hemoglobina, respectivamente, foram reconhecidas como umas das doenças monogênicas mais comuns nos humanos⁴.

Os genes das talassemias são notavelmente disseminados, e acredita-se que essas anormalidades sejam as mais prevalentes de todas as doenças genéticas humanas. Sua principal distribuição inclui as áreas que margeiam o mar Mediterrâneo, grande parte da África, Oriente Médio, Índia e Sudeste asiático. O gene da β -talassemia está presente em 3 a 8% dos norte-americanos de origem italiana ou grega e em 0,5% dos negros norte-americanos. Em algumas regiões do Sudeste Asiático, até 40% da população possui um ou mais genes da talassemia. As áreas geográficas nas quais prevalece a talassemia relacionam-se estreitamente com as regiões em que a malária por *Plasmodium falciparum* era endêmica antigamente. A resistência a infecções letais da malária nos portadores dos genes da talassemia representou aparentemente uma poderosa força seletiva que favoreceu suas sobrevivências nas áreas de doença endêmica¹¹.

A hemoglobina (Hb) normal do adulto é primariamente a hemoglobina A (HbA₁), que representa aproximadamente 98% da hemoglobina circulante; é formada a partir de um tetrâmero – duas cadeias α e duas β – e pode ser designada $\alpha_2\beta_2$. Duas cópias do gene globina α estão localizadas no cromossomo 16 e não há substitutos para a globina α na formação da molécula de hemoglobina. O gene globina β situa-se no cromossomo 11, adjacente aos genes que codificam as cadeias globina β -símile, delta e gama. O tetrâmero $\alpha_2\delta_2$ forma a hemoglobina A₂, que normalmente representa 1-2% da hemoglobina do adulto. O tetrâmero $\alpha_2\gamma_2$ forma a hemoglobina F, que é a principal hemoglobina da vida fetal e que compreende menos de 1% da hemoglobina do adulto normal¹.

A **α -talassemia** caracteriza-se por síntese deficiente da cadeia α , em geral decorrente da deleção do gene para a globina α a partir do genoma. O RNA para o gene desta cadeia não é encontrado. Há uma produção excessiva de cadeias β nos adultos e crianças, e de cadeias gama nos recém-nascidos. Geneticamente, a síntese da globina α deve-se a quatro genes, localizados dois genes em cada cromossomo 16 (um proveniente do pai e outro da mãe). Patologicamente, pode ocorrer a deleção total ou parcial de um, dois, três ou dos quatro genes. A expressão clínica da α -talassemia está relacionada com a intensidade do bloqueio ou deleção do gene que sintetiza a hemoglobina α . Portanto, podem ser observados quatro tipos de manifestações clínicas da α -talassemia: 1) α -talassemia silenciosa (deleção de apenas um gene) – paciente assintomático e Hb acima de 13 g/dL; 2) α -talassemia *minor* (deleção de dois genes) – a Hb total situa-se entre 11 e 13 g/dL.; 3) doença da HbH: um tetrâmero β_4 (α -talassemia com defeito de três genes) – o paciente é sintomático e a Hb total é baixa, com valores entre 9 e 10,5 g/dL (rara na população brasileira) e 4) Hidropisia fetal por Hb Bart's: um tetrâmero γ_4 – quando ocorre deleção total dos quatro genes α , caracterizado pela ausência da globina α , o portador geralmente é abortado ou quando nasce não vive além de algumas horas (também é de difícil ocorrência na nossa população). A α -talassemia é mais difícil de diagnosticar quando existe no estado de carreador. Os carreadores têm uma anemia microcítica e hipocrômica discreta. Não há excesso de hemoglobinas não- β porque todas as cadeias têm componentes α . Portanto, são necessárias técnicas de biologia molecular para estabelecer o diagnóstico definitivo com segurança. As α -talassemias são mais prevalentes nas populações asiáticas¹. Didaticamente, os quatro tipos são classificados de acordo com a Tabela 1.

TABELA 1 - Síndromes α -talassêmicas

Genes Globina α	Síndrome	Hematócrito	VCM
4 ($\alpha \alpha / \alpha \alpha$)	Normal	Normal	
3 ($\alpha \alpha / \alpha -$)	Portador silencioso	Normal	
2 ($\alpha \alpha / - -$ ou $\alpha - / \alpha -$)	Talassemia <i>minor</i>	32-40%	60-75 fL
1 ($\alpha - / - -$)	Doença da Hb H	22-32%	60-70 fL
0 ($- - / - -$)	Hidropisia fetal		

Fonte: CURRENT: medical diagnosis & treatment. 43th ed. Stamford: Prentice-Hall International, Appleton & Lange, 2005. p.188.

As **β -talassemias** não se caracterizam por deleções nos genes que produzem as cadeias β , porém por mutações que ocorrem num único par de genes (um paterno e um materno), situados no braço curto dos cromossomos 11. Essas mutações levam à produção de RNA mensageiro defeituoso, o que ocasiona a diminuição da síntese das cadeias β e produção excessiva de cadeias α . Os genes podem ser: 1) β^0 (não sintetiza cadeia β); 2) β^+ (síntese parcial da cadeia β) e 3) β (normal). A combinação destes genes resultam em três apresentações clínicas diferentes de β -talassemia. A β -talassemia *major* ou anemia de Cooley é uma anemia hemolítica grave, sintomática, que se manifesta na infância e dependente de transfusão. Os pacientes com β -talassemia *minor* (talassemia heterozigótica) apresentam uma anemia discreta, não dependem de transfusão e podem levar uma vida totalmente normal, ou seja, são assintomáticos. E um terceiro tipo, a β -talassemia *intermédia*, que se apresenta com anemia e esplenomegalia, menos intensas que na talassemia *major* e que esporadicamente necessitam de transfusão⁶. As β -talassemias são mais prevalentes em indivíduos de origem mediterrânea, em particular nos descendentes de origem grega e italiana¹. A β -talassemia *minor* assemelha-se à anemia ferropriva, por apresentar microcitose e hipocromia, exceto pelo fato de existir ferro na medula óssea. Confirma-se o diagnóstico por medidas quantitativas da globina que revelam elevação das cadeias não- β (HbA₂ e HbF)⁷, como se pode observar na Tabela 2.

Associa-se também às síndromes talassêmicas, a **talassemia-falciforme**. Pacientes com anemia falciforme em homozigose e α -talassemia apresentam uma forma um pouco mais amena de hemólise, devida à baixa concentração de hemoglobina no eritrócito. Pacientes que

são heterozigotos tanto pra anemia falciforme quanto para a β -talassemia estão afetados clinicamente com síndromes falciformes. A talassemia falciforme β^0 é clinicamente muito semelhante à doença SS homozigótica. Hematologicamente o VCM geralmente está baixo, ao contrário do VCM normal da anemia falciforme. A eletroforese de hemoglobina não revela hemoglobina A₁, mas sim um aumento da HbA₂, que não está presente na anemia falciforme. A talassemia falciforme β^+ é um distúrbio mais leve e com raras crises. A anemia hemolítica é moderada, com o hematócrito variando entre 30-38% e com reticulócitos de 5-10%. A eletroforese de hemoglobina mostra presença de hemoglobina A e S¹ (Tabela 3).

TABELA 2 - Síndromes β -talassêmicas

Síndrome	Gene Globinas β	HbA ₁	HbA ₂	HbF
Normal	Homozigose β ($\beta \beta$)	97-99%	1-3%	< 1%
Talassemia <i>major</i>	Homozigose β^0 ($\beta^0 \beta^0$)	0	4-10%	90-96%
	Homozigose β^+ ($\beta^+ \beta^+$)	0-10%	4-10%	90-96%
Talassemia intermédia	Homozigose β^+ (leve)	0-30%	0-10%	6-100%
Talassemia <i>minor</i>	Heterozigose β^0 ($\beta \beta^0$)	80-95%	4-8%	1-5%
	Heterozigose β^+ ($\beta \beta^+$)	80-95%	4-8%	1-5%

Fonte: CURRENT: medical diagnosis & treatment. 43th ed. Stamford: Prentice-Hall International, Appleton & Lange, 2005. p.189.

TABELA 3 - Distribuição da hemoglobina nas síndromes falciformes

Genótipo	Diagnóstico Clínico	HbA ₁	HbS	HbA ₂	HbF
AA	Normal	97-99%	0	1-2%	< 1%
AS	Estigma falciforme	60%	40%	1-2%	< 1%
SS	Anemia falciforme	0	85-98%	1-3%	5-15%
Talassemia S β^0	Talassemia falciforme β^0	0	70-80%	3-5%	10-20%
Talassemia S β^+	Talassemia falciforme β^+	10-20%	60-75%	3-5%	10-20%
Talassemia AS, α	Estigma falciforme	70-75%	25-30%	1-2%	< 1%

Fonte: CURRENT: medical diagnosis & treatment. 43th ed. Stamford: Prentice-Hall International, Appleton & Lange, 2005. p.193.

As talassemias são anemias microcíticas e hipocrômicas porque o organismo em hipóxia faz com que a medula óssea, que está preservada, produza eritrócitos com quantidades deficientes de hemoglobina, o que altera seu volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM)³.

Deve-se evocar a suspeita clínica de talassemia no paciente anêmico cujo esfregaço sanguíneo revela anormalidades como: microcitose (fora de proporção ao grau de eritrócitos), hipocromia e alterações da morfologia eritrocitária, como células em alvo, acantócitos, pontilhado basófilo e policromasia, associadas à reticulocitose, bilirrubina indireta elevada e RDW normal ou pouco aumentado. Pode ser feita pesquisa da inclusão intra-eritrocitária de HbH, na suspeita de α -talassemia. Muito importante também é a história familiar ou individual de anemia microcítica de evolução crônica. A eletroforese de hemoglobina deve ser realizada para confirmar o diagnóstico destas hemoglobinopatias⁷ (Figura 1). A reação em cadeia pela polimerase (PCR) e *southern blotting* são técnicas de genética molecular utilizadas quando há associação de doença falciforme com α -talassemia, o que é muito comum. Em neonatos, pode-se fazer o diagnóstico a partir de testes no sangue do cordão umbilical que mostrem um aumento da hemoglobina de Bart⁷.

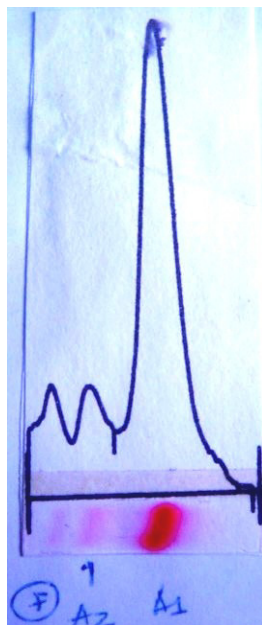


FIGURA 1 – Eletroforese de hemoglobina de paciente portador de β -talassemia *minor*, evidenciando elevação anormal de HbA₂.

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário.

O tratamento da talassemia *major* envolve transfusões regulares de concentrados de hemácias (procurando manter a concentração de hemoglobina sempre acima de 10 g/dL), suplementação com ácido fólico e controle clínico⁸. O uso regular de quelantes do ferro, como a desferrioxamina, diminuiu a sobrecarga de ferro nesses pacientes^{9,10}. A esplenectomia pode ser indicada nos casos de volumosa esplenomegalia com plaquetopenia, consumo transfusional de sangue elevado e infarto esplênico repetido. Em pacientes selecionados, principalmente jovens, que não tenham desenvolvido complicações decorrentes da sobrecarga de ferro, o transplante de medula óssea pode ser indicado. Novos métodos terapêuticos, em estudos, como o transplante de medula óssea intra-uterino e terapia genética, provavelmente serão usados com maior frequência no futuro⁸. A prevenção do nascimento de novos casos de talassemia baseia-se no aconselhamento genético retrospectivo para as famílias nas quais haja nascido um filho com talassemia *major*, e aconselhamento prospectivo para a detecção dos heterozigotos na população antes do casamento¹¹.

A distribuição das hemoglobinopatias no Brasil está intimamente relacionada às etnias que compõem a nossa população. A comparação de dados brasileiros com dados da população Mediterrânea mostra uma relação importante entre a distribuição dos alelos no sudeste brasileiro (São Paulo) e norte da Itália, principalmente as regiões de Milão e Lombardia, o que confere com as bases da origem dos imigrantes italianos no Brasil. A maioria deles provém do norte da Itália (Veneto, Piemonte, Lombardia e Emiglia Romana) e uma menor extensão do sul da Itália (Campânia e Calábria)¹².

A relevância deste trabalho consistiu no propósito de se conhecer a realidade do perfil clínico e laboratorial dos pacientes com este tipo de distúrbio hematológico atendidos no HU, tendo em vista que Santa Catarina sofreu importante colonização pelos europeus, principalmente italianos.

2 OBJETIVOS

1. Relacionar as diversas síndromes dentro do espectro das talassemias e hemoglobinopatias associadas na amostra estudada.
2. Estudar o perfil clínico e laboratorial dos pacientes com Síndromes Talassêmicas diagnosticados e acompanhados no Hospital Universitário no período de 1980 a 2004.

3 MÉTODO

3.1 DELINEAMENTO

Trata-se de um estudo observacional, descritivo e transversal, baseado na revisão dos registros de prontuários.

3.2 CASUÍSTICA

Foram selecionados **164** prontuários de pacientes (internados e ambulatoriais), registrados pelo Serviço de Arquivo Médico, com diagnóstico de anemias hemolíticas hereditárias, e que foram atendidos no Hospital Universitário no período de janeiro 1980 a dezembro de 2004.

- Critérios de inclusão: foram incluídos para esta pesquisa **28** prontuários de pacientes que tiveram o diagnóstico de **α -talassemia**, **β -talassemia** ou **talassemia-falciforme**, firmado através da eletroforese de hemoglobina e da associação dos índices hematimétricos (hemoglobina, volume corpuscular médio, *red cell dispersion width*, reticulócitos e bilirrubinas), da história clínica e do exame físico (protocolo de pesquisa).
- Critérios de exclusão: foram excluídos do estudo **136** prontuários que não preencheram os critérios de inclusão. Desses, **120** prontuários eram de pacientes com outras anemias hemolíticas e/ou hemoglobinopatias, **cinco** não foram encontrados, **seis** estavam incompletos e outros **cinco** cadastrados erroneamente.

3.3 PROCEDIMENTOS

A coleta de dados foi realizada no Serviço de Arquivo Médico (SAME) do Hospital Universitário no período de junho a dezembro de 2004.

Foi utilizado um protocolo de pesquisa (Apêndice) com as seguintes informações:

- Dados de identificação do paciente: data de nascimento, faixa etária da época do diagnóstico*, gênero, escolaridade, raça, profissão, naturalidade, procedência, endereço.

- Dados da consulta ou internação: queixa principal, história da doença atual, história familiar, e exame físico.
- Dados de exames complementares: hemograma, valores de bilirrubinas, transaminases, fostatase alcalina, e gama-glutamilttransferase, eletroforese de hemoglobina, curva de fragilidade osmótica, teste de coombs e outros de relevância, se realizados.
- Conduta terapêutica: clínica, necessidade de transfusão sangüínea, detalhes dos atos cirúrgicos (data, duração e complicações do mesmo, tipo de esplenectomia, presença ou não de baço acessório, necessidade de colecistectomia).
- Realização ou não do exame anátomo-patológico e laudo deste, quando realizado.
- Exames pós-tratamento cirúrgico.
- Realização ou não de imunoprofilaxia e data da mesma.
- Presença de comorbidades

* Obs.: A faixa etária foi classificada de acordo com o critério adotado pelo Serviço de Prontuários de Pacientes do Hospital Universitário: Faixa Pediátrica (≤ 14 anos) e Adulta (> 14 anos).

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram analisados com o auxílio dos *softwares Microsoft Word e Microsoft Excel*, versão *XP*.

As variáveis foram expressas em números absoluto e percentual.

4 RESULTADOS

Os 28 pacientes com síndromes talassêmicas foram distribuídos conforme a faixa etária (Tabela 4 e Gráfico 1).

TABELA 4 – Distribuição dos pacientes com síndromes talassêmicas conforme a faixa etária, na primeira consulta com o hematologista, em número absoluto e percentual.

Faixa etária	n	%
adulta (> 14 anos)	19	67,85%
pediátrica (≤ 14 anos)	9	32,15%
Total	28	100%

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário (1980-2004).

O diagnóstico das síndromes talassêmicas teve um intenso predomínio na população adulta.

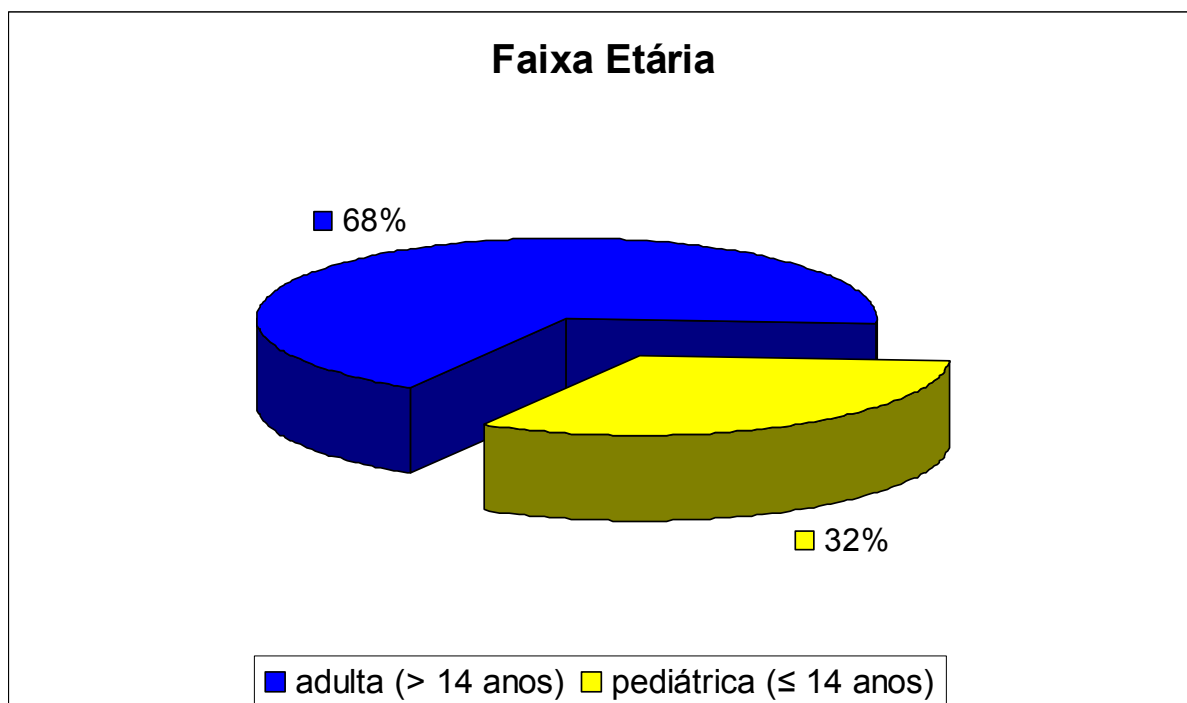


GRÁFICO 1 – Distribuição dos pacientes com síndromes talassêmicas conforme a faixa etária na primeira consulta com o hematologista, em número percentual.

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário (1980-2004).

O gênero feminino predominou numa relação proporcional de 4:1 (Tabela 5 e Gráfico 2).

TABELA 5 – Distribuição dos pacientes com síndromes talassêmicas conforme o gênero, em número absoluto e percentual.

Gênero	n	%
feminino	22	78,57%
masculino	6	21,43%
Total	28	100%

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário (1980-2004).

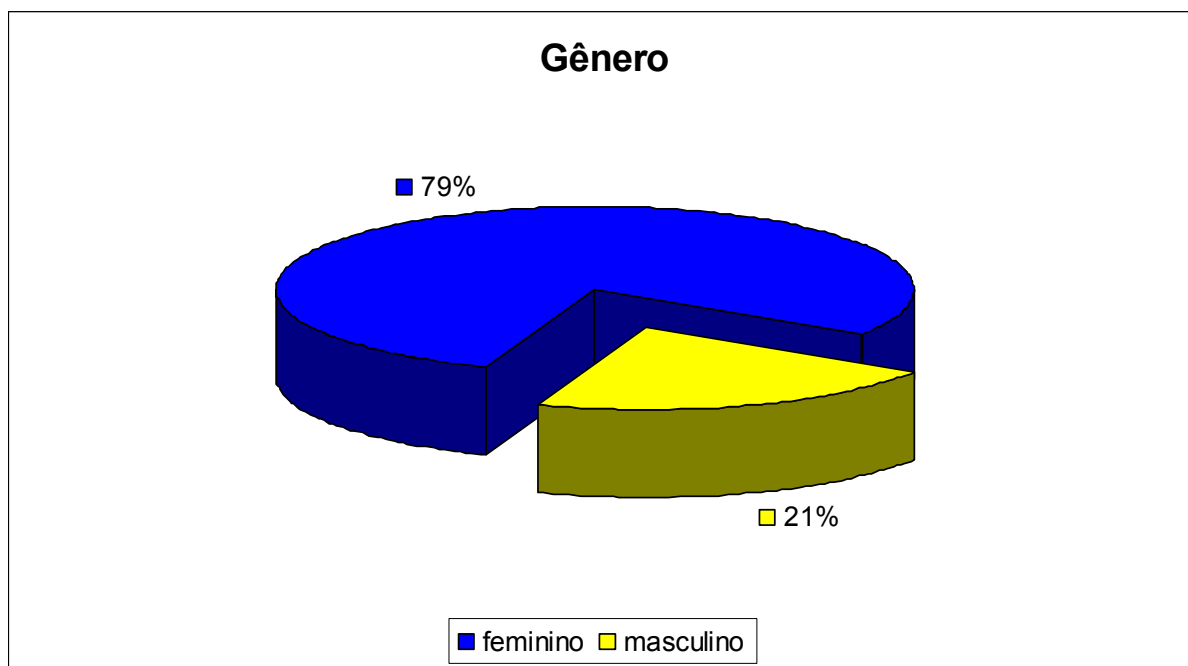


GRÁFICO 2 – Distribuição dos pacientes com síndromes talassêmicas conforme o gênero, em número percentual.

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário (1980-2004).

A maioria dos pacientes estudados eram caucasianos (Tabela 6 e Gráfico 3).

TABELA 6 – Distribuição dos pacientes com síndromes talassêmicas conforme a etnia, em número absoluto e percentual.

Etnia	n	%
caucasóides	18	64,28%
não-caucasóides	6	21,42%
não registrado	4	14,30%
Total	28	100%

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário (1980-2004).

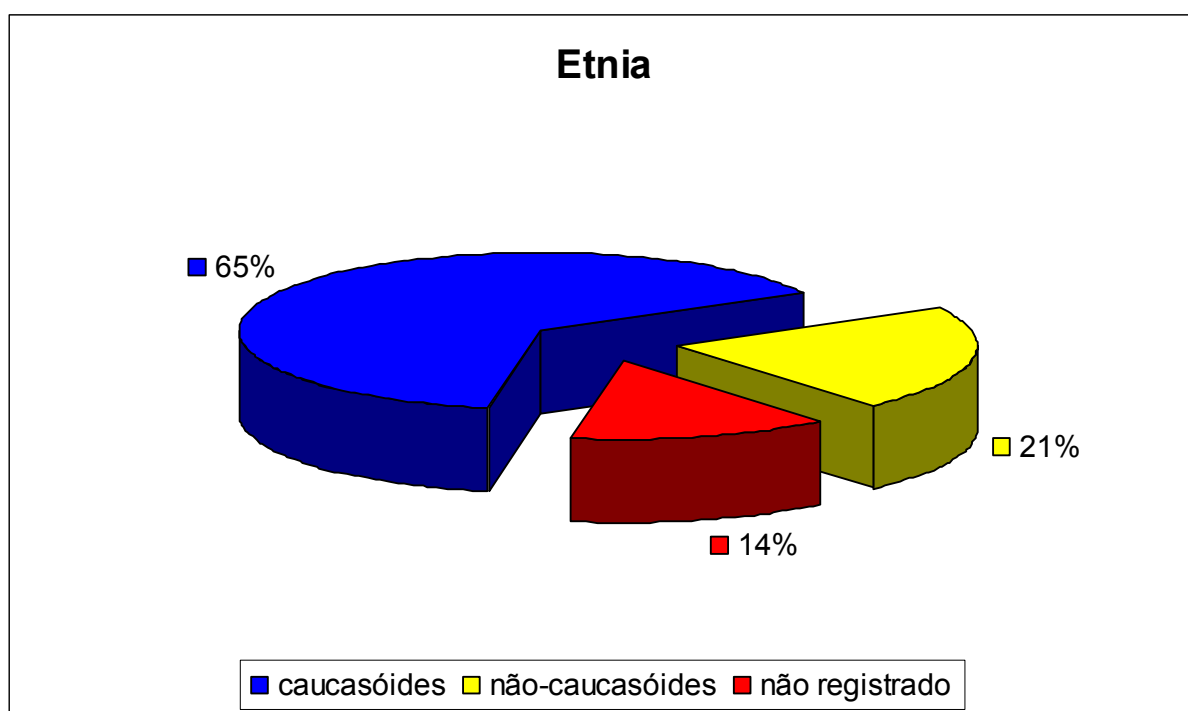


GRÁFICO 3 – Distribuição dos pacientes com síndromes talassêmicas conforme a etnia, em número percentual.

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário (1980-2004).

Após o estado de Santa Catarina, São Paulo foi o que teve a segunda maior representatividade, quanto à origem dos pacientes pesquisados (Tabela 7 e Gráfico 4).

TABELA 7 – Distribuição dos pacientes com síndromes talassêmicas conforme o estado de origem, em número absoluto e percentual.

Estado de Origem	n	%
SC	16	57,15%
SP	4	14,30%
PR	3	10,70%
RS	3	10,70%
RJ	2	7,15%
Total	28	100%

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário (1980-2004).

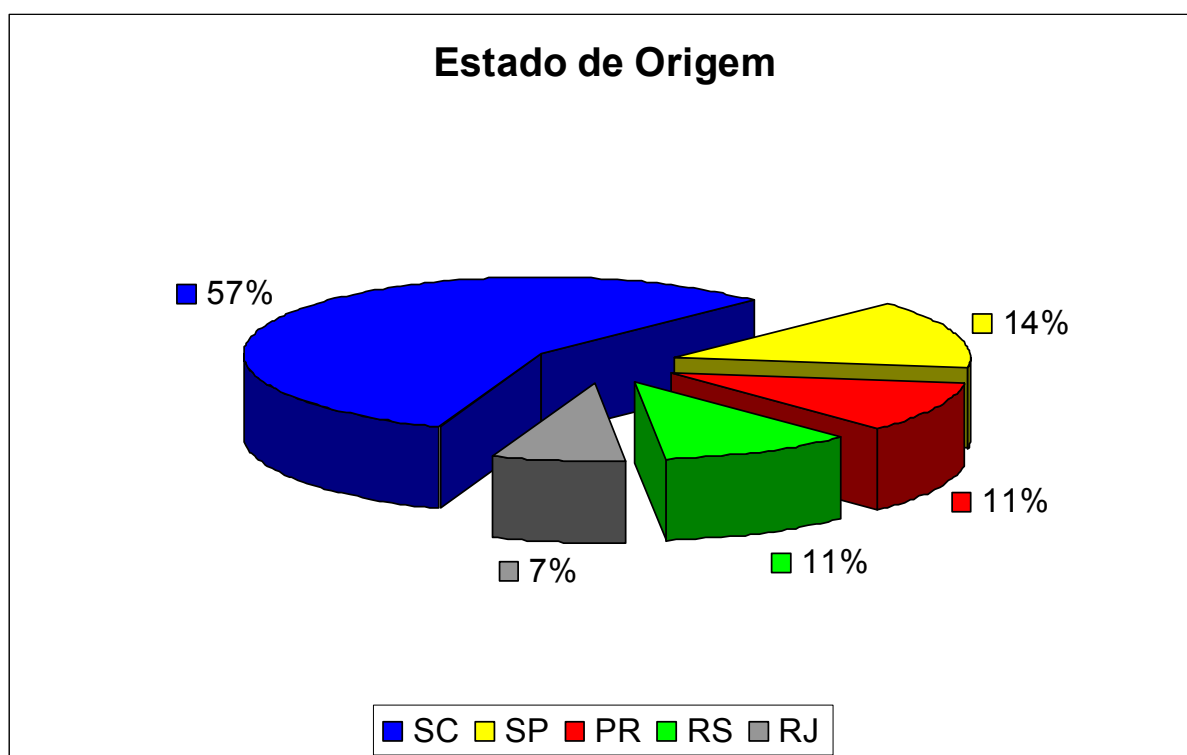


GRÁFICO 4 – Distribuição dos pacientes com síndromes talassêmicas conforme o estado de origem, em número percentual.

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário (1980-2004).

Apesar de ser entidade hereditária, em 15 pacientes não foi detectado o registro de história familiar (Tabela 8 e Gráfico 5).

TABELA 8 – Distribuição dos pacientes com síndromes talassêmicas conforme a presença de história familiar para síndromes anêmicas, em número absoluto e percentual.

História de Anemia	n	%
Sem história familiar para anemias ou não registrado	15	53,57%
Anemia não especificada	5	17,85%
Síndrome Talassêmica	6	21,42%
Síndrome Falciforme	2	7,15
Total	28	100%

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário (1980-2004).

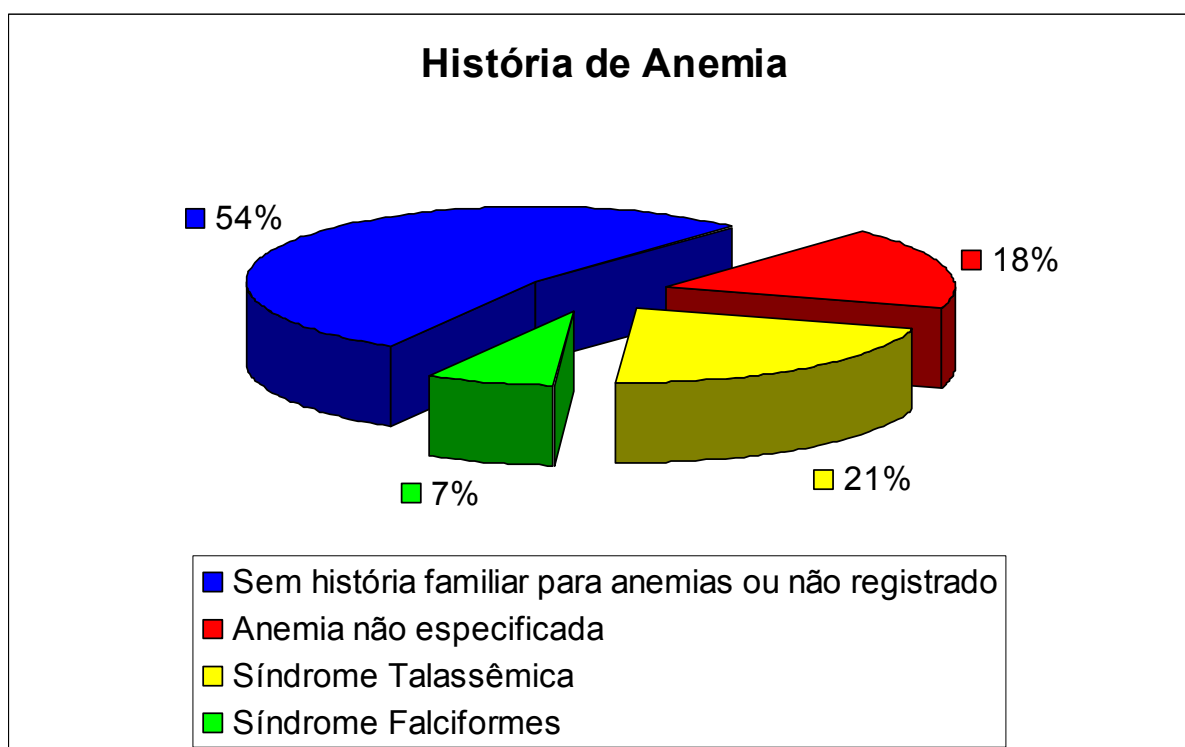


GRÁFICO 5 – Distribuição dos pacientes com síndromes talassêmicas conforme a presença de história familiar para síndromes anêmicas, em número percentual.

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário (1980-2004).

A descendência italiana foi registrada somente em 3 pacientes, dos 28 estudados (Tabela 9 e Gráfico 6).

TABELA 9 – Distribuição dos pacientes com síndromes talassêmicas conforme a descendência italiana, em número absoluto e percentual.

História familiar	n	%
Sem registro	25	89,30%
Descendência Italiana	3	10,70%
Total	28	100%

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário (1980-2004).



GRÁFICO 6 – Distribuição dos pacientes com síndromes talassêmicas conforme a descendência italiana, em número absoluto de pacientes.

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário (1980-2004).

TABELA 10 – Perfil clínico dos pacientes com síndromes talassêmicas estudados.

Caso	Fáscies	Palidez	Icterícia	Hepatomegalia	Esplenomegalia
1	-	++	-	-	-
2	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-
4	-	+	-	-	-
5*	-	+	+++	-	Presente
6	-	+	-	-	-
7	-	+	+	Presente	Presente
8	Talassêmica	-	-	-	-
9	-	++	-	-	-
10	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-
14	-	+	+	Presente	-
15	-	+	-	-	-
16	-	+	-	-	-
17	-	-	-	-	-
18	-	+	+	-	Presente
19	-	-	-	-	-
20	-	-	-	-	-
21	-	-	-	-	-
22	-	-	-	-	-
23	-	-	-	-	-
24	-	-	-	-	-
25	-	-	-	-	-
26	-	-	-	-	-
27	-	-	-	-	-
28	-	+	-	-	-

* Caso 5: Paciente com diagnóstico de Talassemia *Major*, recebeu múltiplas transfusões sangüíneas, submetida a esplenectomia e colecistectomia, além de terapia quelante de ferro com DESFERAL[®].

A hipocromia e anisocitose, acompanhadas de microcitose, foram as alterações morfológicas mais presentes (Tabela 11 e Gráfico 7).

TABELA 11 – Presença de alterações morfológicas dos eritrócitos, em número absoluto de pacientes.

Alteração Morfológica	n
Hipocromia	20
Anisocitose	18
Microcitose	18
Poquilocitose	12
Ovalócitos	10
Esquizócitos	9
Policromasia	5
Hemácias em Alvo	4
Pecilocitose	4
Hemácias em Lágrima	3
Macrócitos	3
Céulas falciformes	1
Eritroblastos	1
Esferócitos	1

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário (1980-2004).

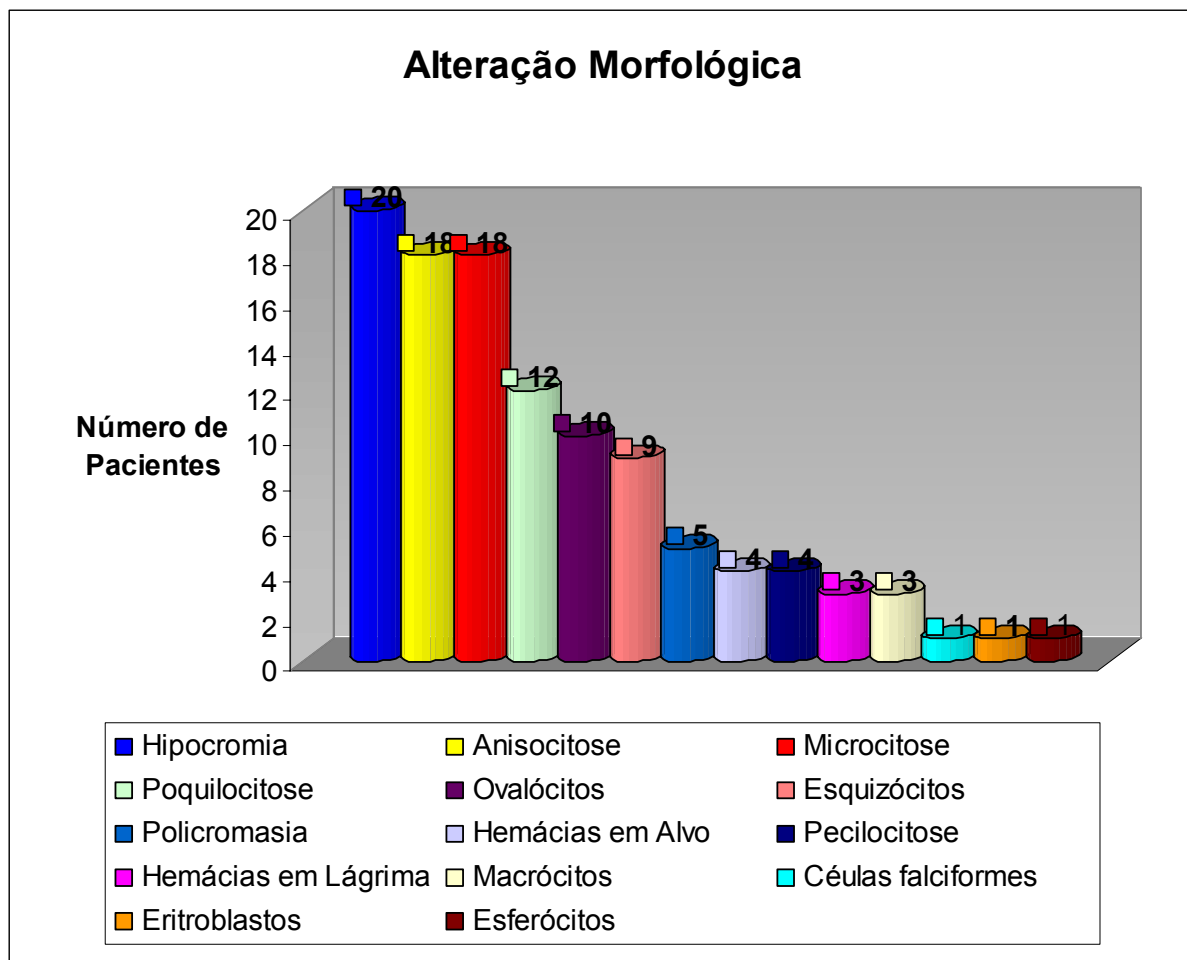


GRÁFICO 7 – Presença de alterações morfológicas dos eritrócitos, em número absoluto de pacientes.

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário (1980-2004).

O teste de fragilidade osmótica esteve diminuído em 4 dos 6 pacientes que fizeram este estudo (Tabela 12 e Gráfico 8).

TABELA 12 – Distribuição dos pacientes com síndromes talassêmicas de acordo com a alteração no teste de fragilidade osmótica, em número absoluto e percentual.

Teste de Fragilidade Osmótica	n	%
Diminuído	4	14,30%
Aumentado	2	7,15%
Não realizado	22	78,55%
Total	28	100%

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário (1980-2004).

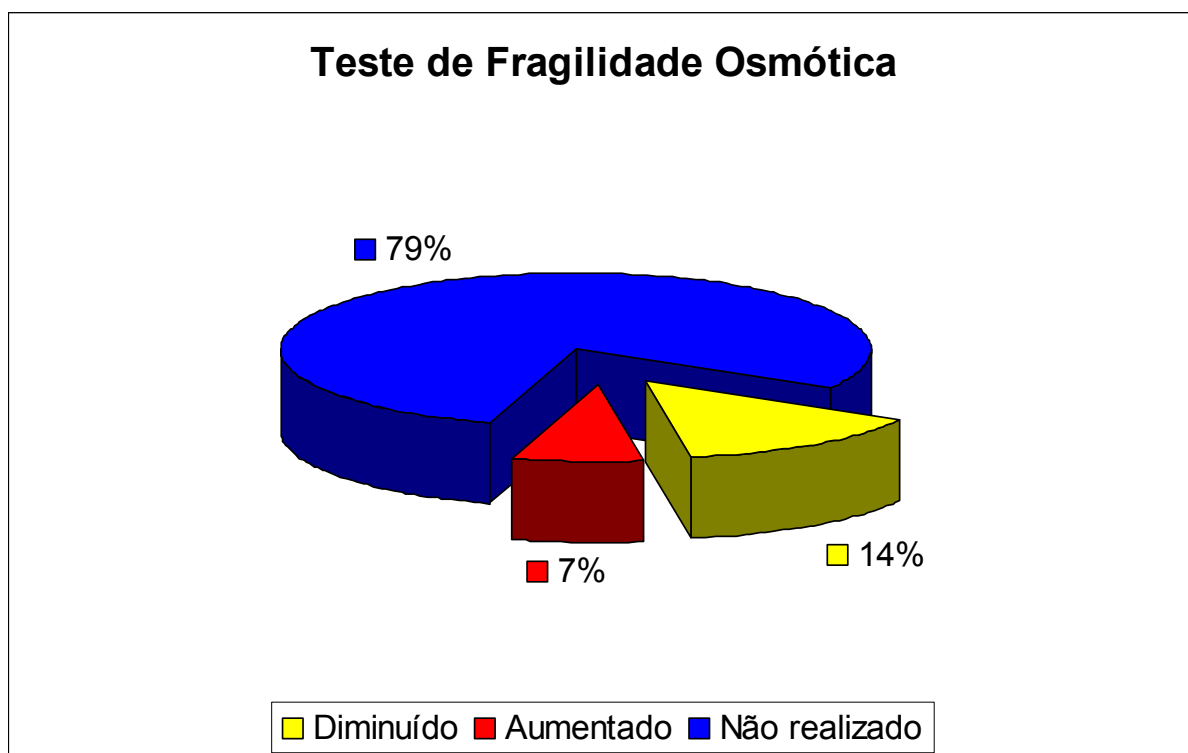


GRÁFICO 8 – Distribuição dos pacientes com síndromes talassêmicas de acordo com a alteração no teste de fragilidade osmótica, em número percentual.

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário (1980-2004).

TABELA 13 – Valores laboratoriais obtidos dos indivíduos diagnosticados com síndromes talassêmicas no HU

Caso	He	Ht	Hb	Reticulócitos	VCM	HCM	CHCM	RDW	BT	BD	BI	TGO	TGP	FA	GGT	Ferritina
1	4,9	32	10,1	-	65,3	20,6	31,6	13,8	-	-	-	-	-	-	-	26,6
2	5,09	33,7	10,4	-	66,2	19	30,9	15,2	-	-	-	-	-	-	-	29,8
3	5,01	31,4	9,7	3,5% (199.080)	62,7	19,4	-	21,5	-	-	-	-	-	-	-	74,3
4	5,7	34,5	11,5	0,7% (39.500)	60,5	20,2	33,3	17,2	0,72	0,16	0,56	22	37	77	76	50,3
5	3,14	17,5	2,7	3,3% (109.890)	-	-	-	-	3,14	0,43	2,71	27	38	-	-	174
6	5,29	33,3	10	1,2% (59.520)	62	18	30	-	0,35	0,16	0,19	-	-	-	-	6
7	2,0	16	4,9	6,2%	77	24,5	31	-	3,17	0,57	2,6	46,5	42,5	135	-	-
8	4,93	31,5	10,2	19,6% (966.280)	63,9	20,7	32,4	27,3	1,06	0,27	0,79	-	-	-	-	185
9	4,79	24,7	8	-	-	-	-	-	0,55	0,04	0,51	50	41	-	-	1,5
10	4,8	32,8	10,4	2,78% (145.394)	-	21,6	31,6	13,9	-	-	-	-	-	-	-	50,5
11	5,62	35,5	11,9	0,5% (28.100)	63	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	5,32	34,5	11,1	2,6% (138.320)	64	-	-	16	0,86	0,2	0,66	23	16	81	12	178
13	6,49	38,6	12,7	3,7 (242720)	59,5	19,6	32	14,7	-	-	-	-	-	-	-	17,7
14	-	21	6,6	4,7%	-	-	-	-	1,68	0,35	1,33	30,5	13	-	-	-
15	4,61	30,1	9,6	1,60%	-	-	-	-	1,1	0,05	1,05	-	-	-	-	17,2
16	4,5	36	10,2	2,10%	80	22,5	28,5	-	0,9	0,26	0,64	14	6	-	-	-
17	-	34,9	11,1	1,20%	65,3	20,9	31,9	15,1	-	-	-	-	-	-	-	65,2
18	3,4	29	10,2	11,5%	86	-	-	-	2,15	0,3	1,85	18,5	8,5	66	-	-
19	-	30	8,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12,9
20	5,64	34,9	10,9	2,4% (135.360)	61,9	19,3	31,2	14,6	-	-	-	-	-	-	-	52,30
21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	5,68	35,7	10,7	0,60%	62,8	18,8	29,9	-	-	-	-	13	32	234	-	64,1
23	5378	37,9	12,5	-	62,6	-	31,9	13,6	-	-	-	-	-	-	-	59,2
24	-	31,3	10	0,70%	81,7	-	31,9	-	-	-	-	15	30	-	-	334
25	5,46	40,5	12,7	312.000	70,1	21,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	51,2
26	5,08	35,6	11,7	25.400	70,1	23	32,9	13,4	-	-	-	-	-	-	-	22,2
27	5,61	39,4	11,8	1,6% (91.000)	70,2	21,1	30,1	15,2	-	-	-	-	-	-	-	-
28	5,17	35,2	11,7	2,9% (150.800)	68,1	22,6	33,1	15,7	-	-	-	-	-	-	-	171

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário (1980-2004).

TABELA 14 – Perfil da Eletroforese de Hemoglobina de cada caso, em porcentagem da hemoglobina, e diagnóstico.

Caso	HbA1 %	HbA2 %	HbF %	HbS %	Diagnóstico
1	95,6	4,4	-	-	β -Talassemia <i>minor</i>
2	93,6	5,5	0,9	-	β -Talassemia <i>minor</i>
3	92,6	2,7	4,7	-	β -Talassemia <i>minor</i>
4	93	1,1	5,9	-	β -Talassemia <i>minor</i>
5*	90,8	4,3	4,9	-	β -Talassemia <i>major</i>
6	67,1	4,8	1,2	26,9	Talassemia AS, α
7	91,2	5,9	2,9	-	β -Talassemia <i>minor</i>
8	0	5,7	3,5	90,8	$S\beta^0$ -Talassemia
9	67,6	2,6	2,1	27,7	Talassemia AS, α
10	94,5	4,5	1	-	β -Talassemia <i>minor</i>
11	92,8	6	1,2	-	β -Talassemia <i>minor</i>
12	92,8	6,2	1	-	β -Talassemia <i>minor</i>
13	93,1	6	0,9	-	β -Talassemia <i>minor</i>
14	0	2,9	18	79,1	$S\beta^0$ -Talassemia
15	94	5	1	-	β -Talassemia <i>minor</i>
16	90,9	5,9	2,9	-	β -Talassemia <i>minor</i>
17	94,6	5,4	-	-	β -Talassemia <i>minor</i>
18	24,7	1	6,3	68	$S\beta^+$ -Talassemia
19	95,4	2,6	2	-	β -Talassemia <i>minor</i>
20	93,5	6,4	0,1	-	β -Talassemia <i>minor</i>
21	21,5	3,3	2,9	72,3	$S\beta^+$ -Talassemia
22	93	5,6	0,9	-	β -Talassemia <i>minor</i>
23	93,4	5,1	1,5	-	β -Talassemia <i>minor</i>
24	93,5	5,7	0,8	-	β -Talassemia <i>minor</i>
25	68,5	0	0,7	30,8	Talassemia AS, α
26	67,9	3,3	1,6	27,2	Talassemia AS, α
27	70,8	3,2	0,6	25,4	Talassemia AS, α
28	96,5	3	0,5		α -Talassemia <i>minor</i>

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário (1980-2004).

* Caso 5: Disponível somente eletroforese após transfusões sanguíneas.

A associação de anemia falciforme e talassemia esteve presentes em 32% dos casos estudados (Tabela 15 e Gráfico 9).

TABELA 15 – Distribuição das síndromes talassêmicas de acordo com o diagnóstico, em número absoluto e porcentagem.

Diagnóstico	n	%
β -Talassemia <i>minor</i>	17	60,70%
Talassemia AS, α	5	17,85%
S β^0 -Talassemia	2	7,14%
S β^+ -Talassemia	2	7,14%
β -Talassemia <i>major</i>	1	3,57%
α -Talassemia <i>minor</i>	1	3,57%
Total	28	100%

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário (1980-2004).

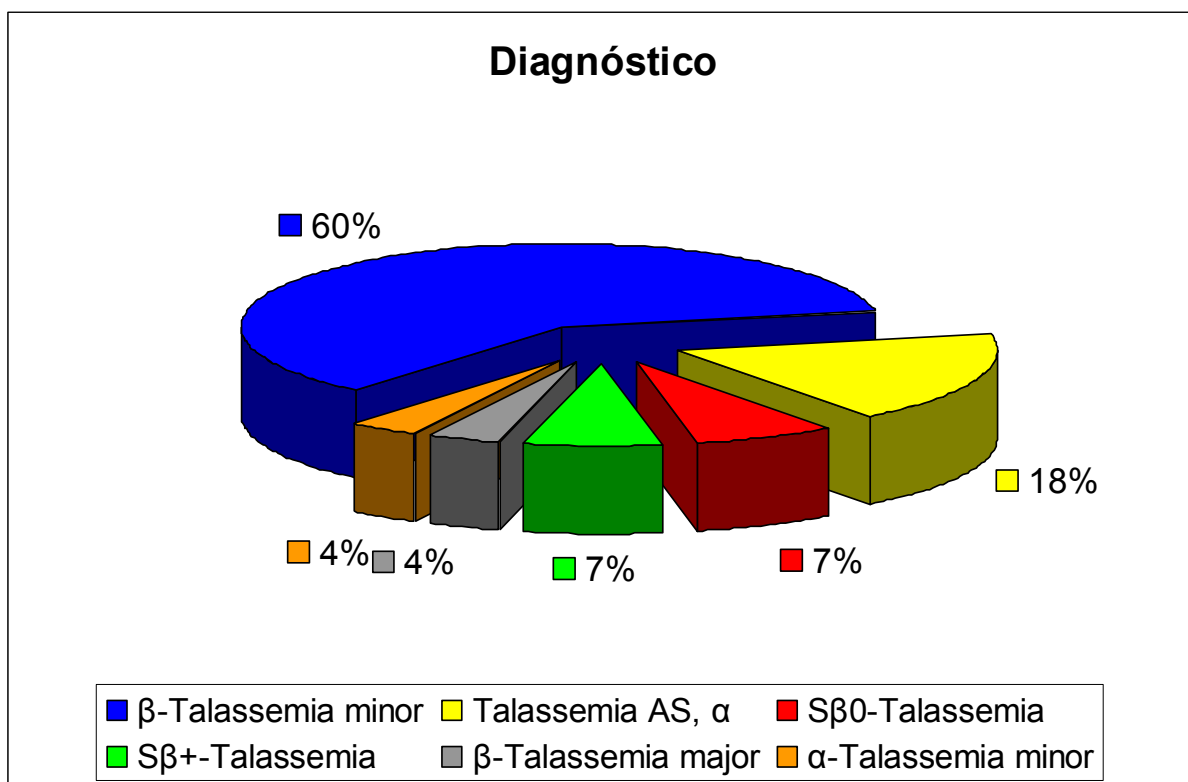


GRÁFICO 9 – Distribuição das síndromes talassêmicas de acordo com o diagnóstico, em número percentual.

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário (1980-2004).

O tratamento cirúrgico foi indicado em 4 pacientes que apresentavam manifestações clínicas mais intensas (Tabela 16).

TABELA 16 – Distribuição das síndromes talassêmicas de acordo com a conduta terapêutica, em número absoluto e porcentagem.

Tratamento	n	%
Exclusivamente Clínico	24	85,71%
Clínico + Cirúrgico	4	14,29%
Total	28	100%

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário (1980-2004).

A terapia medicamentosa com ácido fólico predominou entre os pacientes com síndromes talassêmicas, e 29% não fizeram uso de medicação (Gráfico 10).

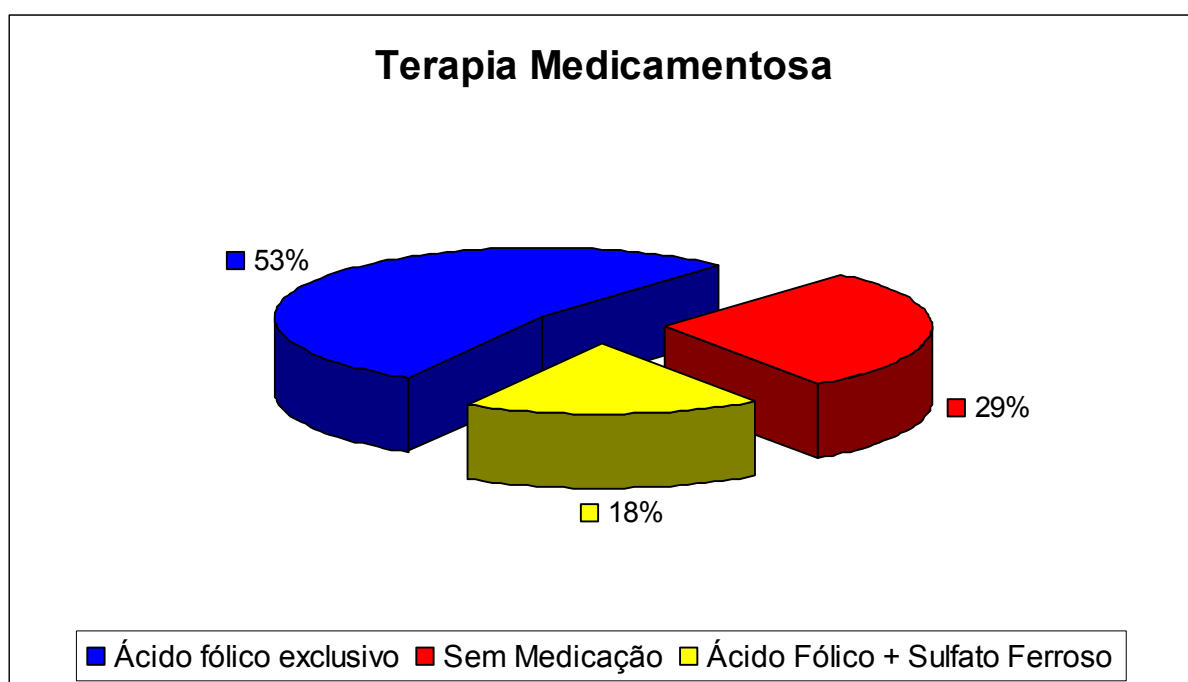


GRÁFICO 10 – Distribuição das síndromes talassêmicas de acordo com a terapia medicamentosa adotada, em número percentual.

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário (1980-2004).

Cinco pacientes necessitaram transfusão sangüínea ao longo do tratamento (Tabela 17).

TABELA 17 – Distribuição dos pacientes com síndromes talassêmicas de acordo com a necessidade de transfusão ao longo do tratamento, em número absoluto e percentual.

Transfusão	n	%
Não	23	82,15%
Sim	5	17,85%
Total	28	100%

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário (1980-2004).

A esplenectomia associada à colecistectomia foi realizada apenas em um paciente (Tabela 18 e Gráfico 11).

TABELA 18 – Distribuição das síndromes talassêmicas de acordo com o tipo de tratamento cirúrgico realizado, em número absoluto e porcentagem.

Tratamento Cirúrgico	n	%
Colecistectomia	2	50%
Esplenectomia e Colecistectomia	1	25%
Esplenectomia	1	25%
Total	4	100%

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário (1980-2004).

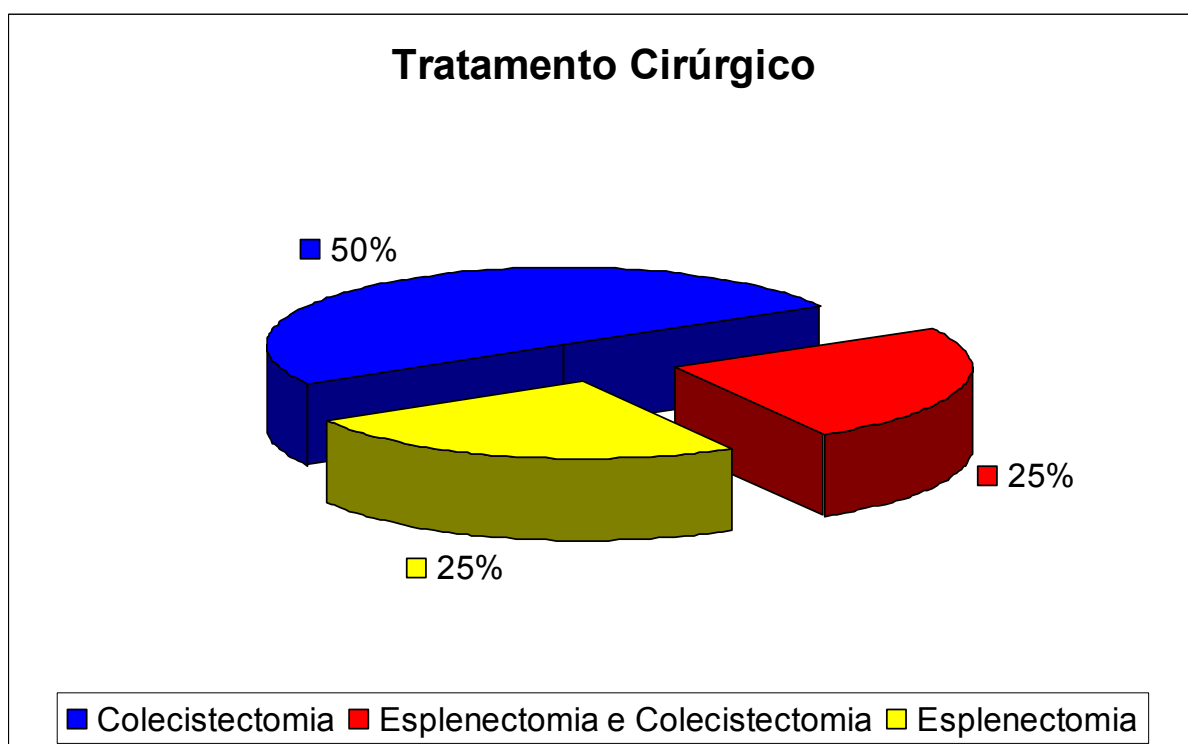


GRÁFICO 11 – Distribuição das síndromes talassêmicas de acordo com o tipo de tratamento cirúrgico realizado, em número percentual.

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário (1980-2004).

O estudo anátomo-patológico da peça cirúrgica foi realizado em dois dos quatro pacientes submetidos à cirurgia (Tabela 19 e Gráfico 12).

TABELA 19 – Distribuição dos pacientes com síndromes talassêmicas submetidos à cirurgia de acordo com a realização de estudo anátomo-patológico, em número absoluto e percentual.

Anátomo-patológico	n	%
Sim	2	50%
Não realizado ou não registrado	2	50%
Total	4	100%

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário (1980-2004).

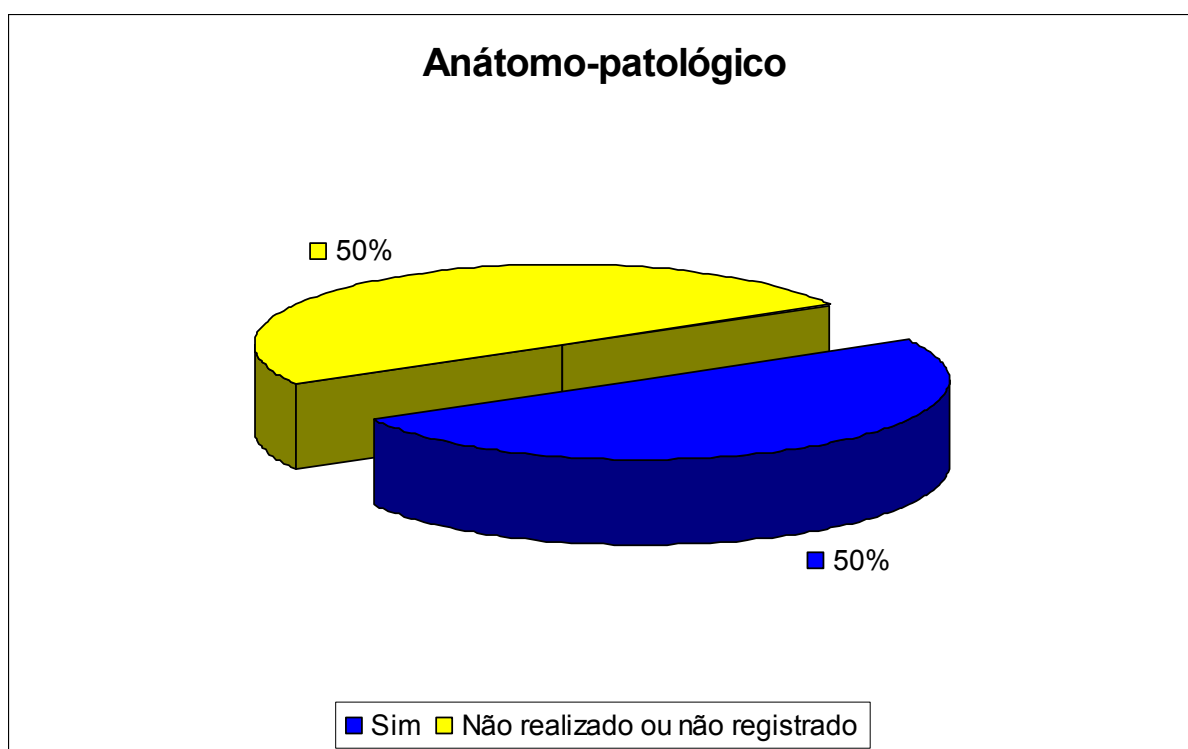


GRÁFICO 12 – Distribuição dos pacientes com síndromes talassêmicas submetidos à cirurgia de acordo com a realização de estudo anátomo-patológico, em número percentual.

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário (1980-2004).

A imunoprofilaxia (anti-pneumocócica) foi realizada nos dois pacientes submetidos à esplenectomia. (Tabela 20 e Gráfico 13).

TABELA 20 – Distribuição dos pacientes submetidos à esplenectomia segundo registro de imunoprofilaxia, em número absoluto e percentual.

Imunoprofilaxia	n	%
Registrado	2	100%
Não registrado	0	0 %
Total	2	100%

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário (1980-2004).

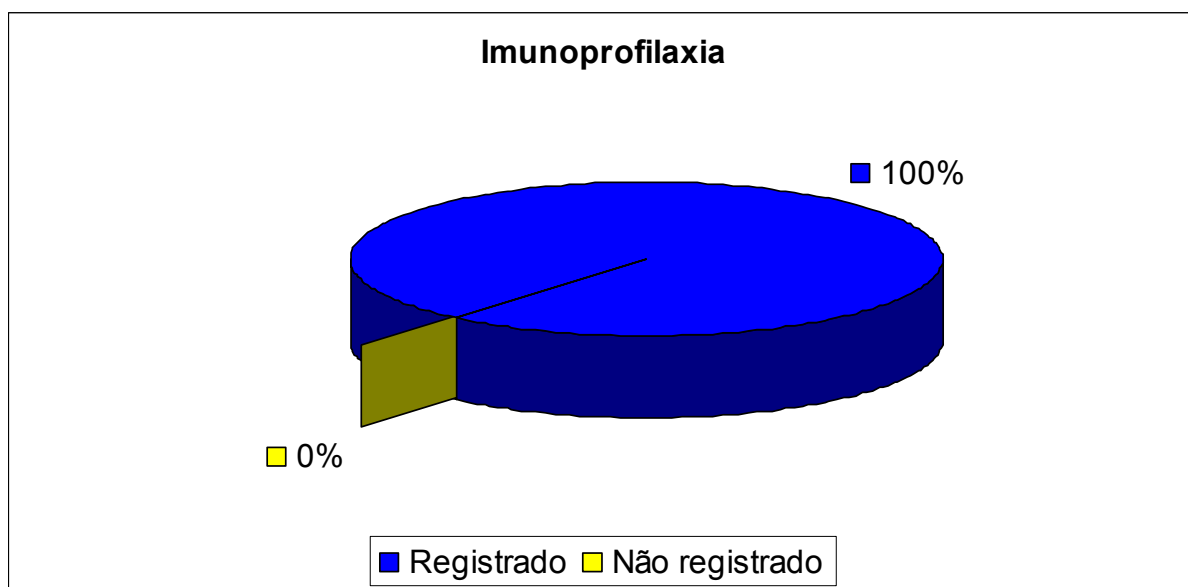


GRÁFICO 13 – Distribuição dos pacientes submetidos à esplenectomia que realizaram imunoprofilaxia, em número percentual.

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário (1980-2004).

As doenças infecto-parasitárias foram as que estiveram mais presentes nos pacientes com síndromes talassêmicas estudados (Tabela 21 e Gráfico 14).

TABELA 21 – Distribuição dos pacientes com síndromes talassêmicas de acordo com a presença de comorbidades, em número absoluto de pacientes.

Comorbidades	n
<i>Doenças Infecto-parasitárias</i>	<i>12</i>
Paratuberculose intestinal	3
Tuberculose	1
Rubéola	1
Endocardite Infecciosa	1
Infecção do Trato Urinário	2
Pneumonia	3
Abscesso Cisto Tireoglosso	1
<i>Doenças Hematológicas</i>	<i>7</i>
Telangiectasia Hemorrágica Familiar	1
Anemia Ferropriva	5
Hipogamaglobulinemia	1
<i>Doenças Cardiovasculares</i>	<i>4</i>
Insuficiência Mitral	1
Hipertensão Arterial Sistêmica	2
Trombose Venosa Profunda	1
<i>Doenças Neurológicas</i>	<i>1</i>
Enxaqueca	1
<i>Doenças Dermatológicas</i>	<i>1</i>
Câncer de pele	1

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário (1980-2004).

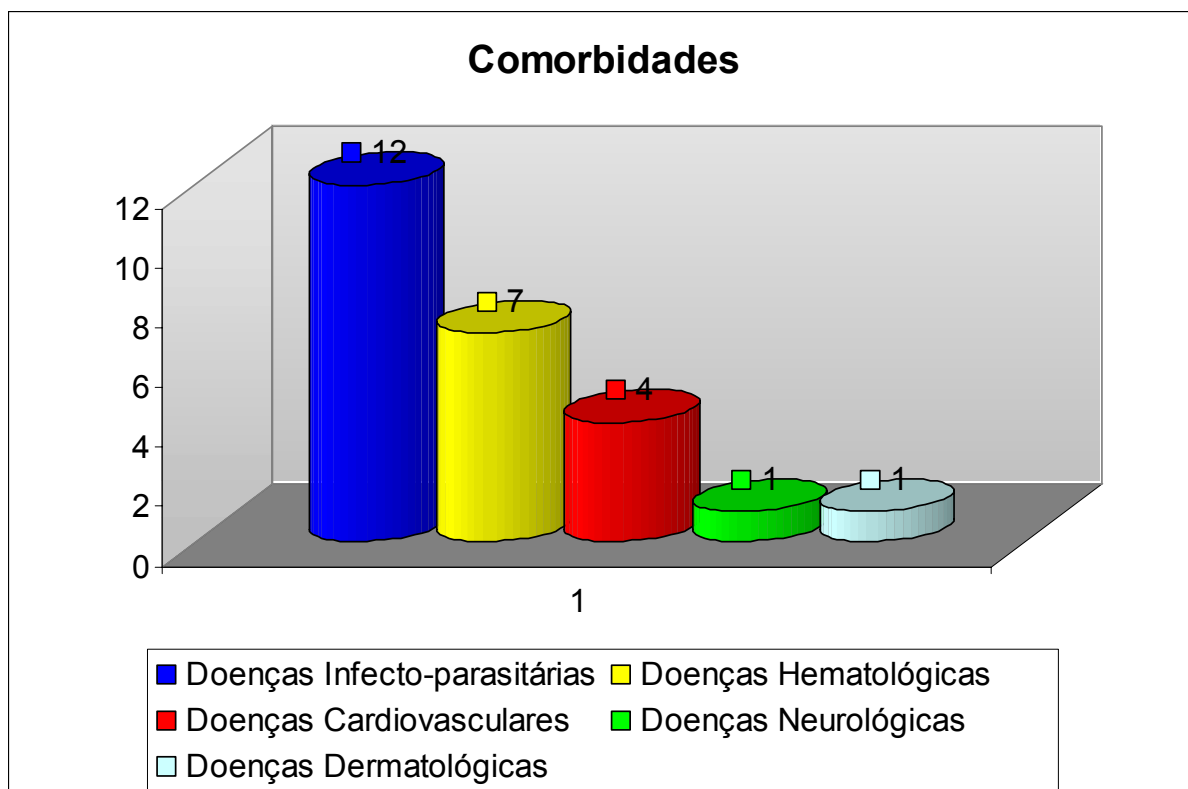


GRÁFICO 14 – Distribuição dos pacientes com síndromes talassêmicas de acordo com a presença de comorbidades, em número absoluto de pacientes.

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário (1980-2004).

5 DISCUSSÃO

Em geral, as talassemias apresentam-se de uma forma benigna, mas em certos casos podem ter evolução comprometedora. Fato este que deve estimular os médicos como um todo, e principalmente os hematologistas, a se anteciparem no seu diagnóstico para que se faça um bom acompanhamento do paciente, possibilitando uma melhor qualidade de vida. É muito importante, também, o papel do aconselhamento genético na tentativa de se evitar a concepção de pacientes portadores de síndromes talassêmicas graves. O exame laboratorial de ambos os genitores sempre é conveniente para se estabelecer um diagnóstico preciso, pois o aconselhamento genético não pode estar baseado em hipóteses diagnósticas somente.

O presente estudo avaliou retrospectivamente o perfil clínico e laboratorial de 28 pacientes incluídos com Síndromes Talassêmicas, diagnosticados e acompanhados no Hospital Universitário, no período de 1980 a 2004. Os resultados apresentados serão discutidos a seguir e comparados com os dados pertinentes da literatura científica.

Em relação à faixa etária, Branco e col.¹³, bem como Filho e col.¹⁴, em seus respectivos estudos, encontraram predominância da população pediátrica. Neste estudo, em contraposição, houve um predomínio da população adulta, com 19 pacientes (67,85%), diante de 9 pacientes da população pediátrica (32,15%) (Tabela 4 e Gráfico 1). O fato de, nesta pesquisa, haver ocorrido uma predominância da população adulta é justificável pelo Hospital Universitário não ser referência exclusivamente no atendimento à população pediátrica, e sim um hospital geral. Reforça-se a idéia de que o diagnóstico deve ser feito na infância por se tratar de uma doença de transmissão hereditária.

Os valores encontrados na literatura para a distribuição em gênero dos pacientes talassêmicos variam de 49,5% a 82%, para a população feminina, de acordo com diversos estudos^{13,15,16}. A distribuição dos 28 pacientes estudados revelou que 22 (78,57%) pacientes eram do gênero feminino e 6 (21,43%) do masculino (Tabela 5 e Gráfico 2). A proporção feminino:masculino ficou em torno de 4:1. Os estudos de Ramalho e col.^{15,16} reforçam esses resultados, que poderiam ser explicados pela maior sobrecarga da hematopoiese inerente às mulheres: menstruação e gravidez.

Diversos estudos nacionais mostram uma maior distribuição das talassemias em pacientes caucasianos^{14,17-19}. Quanto à etnia, os caucasianos estiveram em maior número, com 18 (64,28%) pacientes, e os não caucasianos totalizaram 6 pacientes (21,42%), além de 4 (17,30%) não registrados. (Tabela 6 e Gráfico 3). O predomínio de caucasóides é perfeitamente compreensível devido à região sul do país ter sido colonizada por europeus, o que condiz com a origem das talassemias no Brasil. Além disso, caracteriza-se por significativa mistura racial, com grande influência na dispersão e interação dos genes anormais, notadamente de talassemias e falcemias, fato este que explica a presença de um certo número de pacientes não-caucasóides neste estudo.

Estudos nacionais demonstraram que os genes da talassemia são mais frequentes no Sul e Sudeste do Brasil, em decorrência da maciça imigração de origem italiana e de outros povos do Mediterrâneo para essas regiões^{12,14-16}. No presente estudo, Santa Catarina (16 casos; 57,15%) e São Paulo (quatro casos; 14,30%) foram os estados com maior representatividade quanto à origem dos pacientes pesquisados (Tabela 7 e Gráfico 4), confirmando os dados referentes ao estabelecimento geográfico das talassemias no território brasileiro.

Alguns estudos, como de Leonelli G. G.¹⁷ e col. e Serra e col.²⁰, demonstraram a alta prevalência de talassemias encontradas em trabalhos que analisaram indivíduos com história familiar para hemoglobinopatias ou anemia a esclarecer. O aconselhamento genético para 200 pacientes portadores de β -talassemia, com 421 parentes estudados, demonstrou 188 (45%) novos casos de traço β -talassêmico²⁰. A distribuição dos pacientes conforme a presença de história familiar para síndromes anêmicas, nesta pesquisa, demonstrou: 6 (21,42%) pacientes com história familiar positiva para síndromes talassêmicas e 2 (7,15%) para síndromes falciformes, e em 15 (53,57%) pacientes não havia registro de história familiar (Tabela 8 e Gráfico 5).

Branco e col.¹³ reforçaram a necessidade da história familiar de todos os pacientes com suspeita de hemoglobinopatia para melhor confirmação do diagnóstico de β -talassemia. Uma evidência desta importância é a prevalência de 6,4% de β -talassemia heterozigótica entre paulistas descendentes não miscigenados de italianos^{15,16}. Na cidade de Colina - SP, a alta prevalência das talassemias, pode ser explicada pela contribuição dada pelos colonizadores italianos que, em 1920, representavam cerca de 60% dos estrangeiros, situação semelhante

ocorreu no Sul do Brasil¹⁴. Apesar disso, o registro de descendência italiana foi encontrado somente em 3 (10,70%) dos pacientes estudados (Tabela 9 e Gráfico 6).

A predominância de alterações do tipo hipocromia, microcitose e anisopoiquilocitose nas síndromes talassemias é clara na literatura, e podem ser encontradas em até 50% dos pacientes²¹⁻²⁵. Em ordem decrescente de positividade, as alterações da morfologia eritrocitária encontradas nos 28 pacientes foram: hipocromia (20), anisocitose (18), microcitose (18), poiquilocitose (12), ovalócitos (10), esquizócitos (9), policromasia (5), hemácias em alvo (4), pecilocitose (4), hemácias em lágrima (3), macrócitos (3), células falciformes (1), eritroblastos (1) e esférócitos (1) (Tabela 11 e Gráfico 7). Esses resultados foram condizentes com os da literatura, e devem ser consideradas importantes ferramentas para o diagnóstico das síndromes talassêmicas.

Castilho e col.²⁵ em estudo sobre α -talassemias evidenciou o aumento da resistência osmótica em solução de NaCl 0,36% em apenas $\frac{1}{4}$ dos α -talassêmicos. Naoum²⁶ considera que a fragilidade osmótica dos eritrócitos dos portadores de talassemia β -heterozigota está diminuída em 97% dos casos, podendo inclusive, ser usado como “*screening test*”. A inclusão da técnica de resistência globular em solução tamponada de NaCl a 0,36% mostrou-se bastante efetivo como teste seletivo¹⁴ e como auxílio no diagnóstico¹⁷. Em relação ao teste de fragilidade osmótica, o estudo demonstrou que 4 pacientes (14,30%) apresentaram-na diminuída, enquanto em 2 (7,15%) apresentaram-na aumentada, ao passo que 22 (78,55%) dos pacientes não tiveram o teste realizado (Tabela 12 e Gráfico 8). No presente estudo, os dados são inconsistentes devido ao grande número de pacientes que não foram submetidos ao teste.

Araújo e col.¹⁸, em estudo de 62 talassêmicos, encontrou 25 casos de β^+ -talassemia, 23 casos de talassemia-falciforme, seis casos de β^0 -talassêmicos, cinco casos de talassemia-HbC e um caso de Talassemia δ - β . Filho e col.¹⁴ e Leoneli e col.¹⁷, num estudo multicêntrico, encontraram uma predominância da β -talassemia sobre a α -talassemia. Já Orlando e col.¹⁹ encontraram maior número de α -talassêmicos do que β -talassêmicos, diferindo deste trabalho. Dados na literatura brasileira divergem sobre o assunto. No presente estudo, os 28 casos de síndromes talassêmicas estiveram distribuídos assim: 17 (60,70%) casos de β -talassemia *minor*, cinco (17,85%) casos de Talassemia AS- α , dois (7,14%) casos de $S\beta^0$ -talassemia, dois (7,14%) casos de $S\beta^+$ -talassemia, um caso (3,57%) de β -talassemia *major*, e um caso de α -talassemia (3,57%) (Tabela 15 e Gráfico 9).

Algumas particularidades devem ser salientadas, como o Caso 5, cujo paciente recebeu o diagnóstico de *Talassemia Major*, baseado nos seguintes critérios: submetido a múltiplas transfusões sanguíneas, esplenectomizado e colecistectomizado, utilização de terapia quelante de ferro (DESFERAL[®]), porém, a eletroforese de hemoglobina só foi disponível após transfusões sanguíneas. Outro paciente que merece uma ressalva nesta discussão é o Caso 28 que recebeu diagnóstico de α -talassemia devido à eletroforese de hemoglobina demonstrar valores aparentemente normais, mas apresentar hipocromia com microcitose desproporcional ao grau de eritreia, com reticulocitose, RDW próximo ao normal e alterações eritrocitárias evidentes (não havia registro da pesquisa do corpúsculo intra-eritrocitário de HbH, o que ajudaria no diagnóstico). Associada a esses critérios, esse paciente apresentou taxa de ferritina normal, o que excluiu o diagnóstico de anemia ferropriva. E no caso 8, paciente $S\beta^0$ -talassêmico, encontrou-se o registro de fâscies talassêmica, secundário à expansão da medula óssea por hiperplasia eritróide²⁷, o que classicamente pode ser exemplificado na Figura 2.

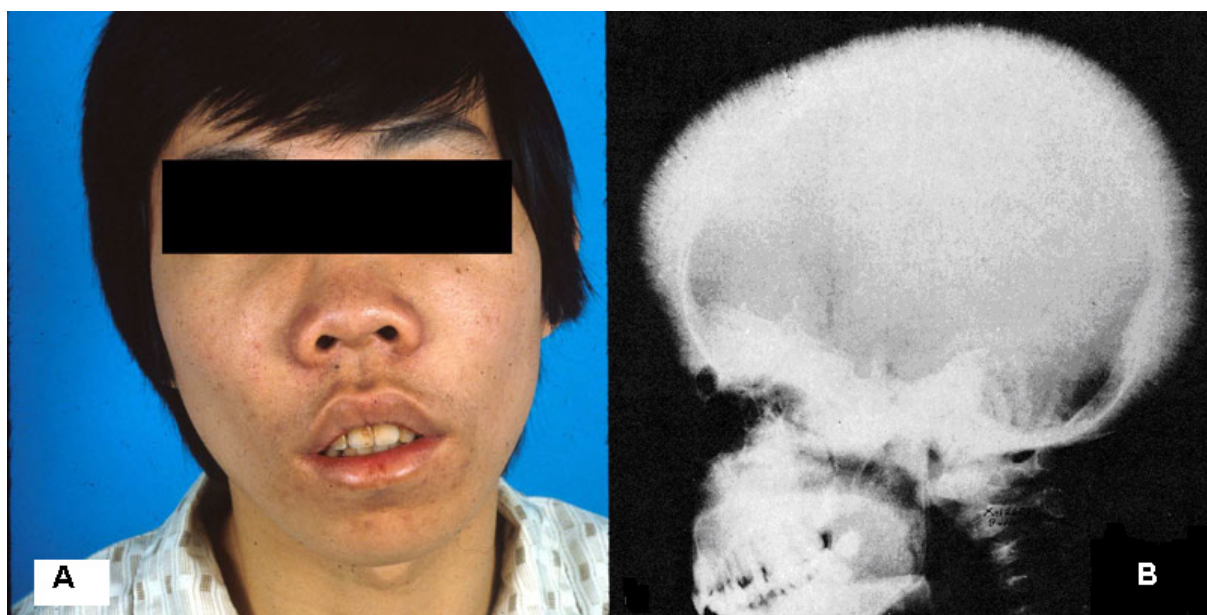


FIGURA 2 – A. Fâscies talassêmica (ou fâscies de roedor): protusão dos maxilares, aumento da arcada dentária superior, com separação dos dentes e bossa frontal. B. Radiografia de crânio com aspectos clássicos da expansão medular: adelgaçamento cortical, alargamento da cavidade medular e a imagem da calota em borda de escova (“hair-on-end”).

Fonte: Website - <http://www.thecrookstoncollection.com/Collection/medslides/Medslides8.htm>

Pesquisas demonstram que o ácido fólico foi a substância medicamentosa utilizada em 50% dos talassêmicos β -heterozigotos da população de Campinas – SP, pelo fato de apresentarem anemia sem quadro clínico exuberante^{15,16}. Na amostra estudada, 24 (85,71%) pacientes mantiveram-se exclusivamente em tratamento clínico e 4 (14,29%) necessitaram tratamento cirúrgico (Tabela 16). Destes, 53% receberam ácido fólico exclusivo, 18% ácido fólico e sulfato ferroso, enquanto 29% não receberam medicação (Gráfico 10). Assim, como outros pacientes com hemólise crônica, indivíduos com síndromes talassêmicas estão particularmente sujeitos à superposição de anemia megaloblástica, principalmente quando a dieta é pobre em folato, durante a gestação ou em períodos de crescimento rápido.

A transfusão sangüínea foi necessária em cinco (17,85%) pacientes, ao longo do seu tratamento (Tabela 17). A decisão para se iniciarem transfusões regulares em pacientes com β -talassemia pode ser difícil e deve ser baseada na severidade dos sinais e sintomas de anemia, incluído hipodesenvolvimento somático e sexual. Os objetivos da transfusão incluem a correção da anemia, supressão da eritropoiese e inibição do aumento da absorção intestinal de ferro⁴. Segundo Zago e col.²⁸ os pacientes que mais necessitam transfusão são os β^0 -homozigotos, e um pequeno número de $\beta^0\beta^+$ -heterozigotos ou β^+ -homozigotos. A sobrecarga de ferro, no presente estudo, ocorreu em um paciente (Caso 5), que necessitou de quelação com Desferal[®].

Nas talassemias, assim como em outras anemias hemolíticas, a contínua e elevada excreção de bilirrubinas resultante da destruição eritrocitária, leva à formação de cálculos de vesícula biliar⁶. Neste estudo, quatro (14,29%) pacientes necessitaram tratamento cirúrgico (Tabela 16), dentro do qual teve maior número a colecistectomia (2; 50%), seguida de esplenectomia associada à colecistectomia (1; 25%) e esplenectomia (1; 25%) (Tabela 18 e Gráfico 11). Esses resultados reforçam que raramente há necessidade de esplenectomia em pacientes com talassemia *minor* (maioria em nosso estudo), entretanto o desenvolvimento de litíase biliar freqüentemente leva a colecistectomia⁶.

O estudo anátomo-patológico da peça cirúrgica foi realizado em dois (50%) dos quatro pacientes submetidos à cirurgia (Tabela 19 e Gráfico 12). É de consenso na literatura para que todo material retirado cirurgicamente seja encaminhado para exame anátomo-patológico, o que não foi observado em dois casos do presente estudo.

Os germes encapsulados: *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae* são as principais bactérias causadoras de septicemia pós-esplenectomia. O risco para Infecção Grave Pós-Esplenectomia nos pacientes com doença hematológica ou oncológica é maior do que nas esplenectomias por outras indicações^{29,30}. A imunoprofilaxia foi registrada no prontuário dos dois pacientes (100%) submetidos à esplenectomia (Tabela 20 e Gráfico 13), mas somente para *S. pneumoniae*. Apesar de pequeno número de pacientes esplenectomizados no presente estudo, a imunização realizada foi considerada incompleta, visto que nos dois casos, as vacinações anti-meningocócica e anti-haemophilus não foram registradas.

As doenças infecto-parasitárias foram as que estiveram mais presentes nos pacientes estudados com um número de 12 casos, seguidas das doenças hematológicas com 7 casos (Tabela 21 e Gráfico 14). Este achado é condizente com os dados da literatura, que responsabilizam as doenças infecciosas como uma das principais causas de mortalidade e a principal causa de morbidade em pacientes com β -talassemia, talvez secundária a um certo componente de imunodeficiência que acompanha a síndrome³¹. Torna-se importante também alertar para as doenças cardiovasculares, pois são a principal causa de mortalidade, e neste estudo foram evidenciadas em 4 pacientes (Tabela 21), inclusive um caso de trombose venosa profunda, o que pode estar relacionado ao estado de hipercoagulabilidade da talassemia³².

Em síntese, para se estabelecer o diagnóstico das síndromes talassêmicas é muito importante associar critérios clínicos (história familiar, descendência, etnia, esplenomegalia, icterícia, etc.) e laboratoriais (anemia microcítica, hipocrômica, reticulocitose, bilirrubinemia elevada às custas de indireta, RDW normal ou discretamente aumentado, confirmando com a eletroforese de hemoglobina). Nos casos suspeitos de síndromes talassêmicas associadas à hemoglobina S e naqueles pacientes carreadores de α -talassemia, cujo diagnóstico muitas vezes torna-se mais complexo devido a anemia microcítica (VCM diminuído) e hipocrômica (HCM reduzido), ser discreta, este torna-se possível através de exames mais sofisticados como reação em cadeia polimerase (PCR) e *southern blotting*²⁴.

Diante do que foi exposto, com este estudo, é de fundamental importância que programas de prevenção sejam repensados, através do aconselhamento genético e estudos populacionais para diagnóstico precoce, pois colaboram para a conscientização dos heterozigotos fornecendo informações para que possam decidir responsavelmente sobre o

futuro de seus descendentes, e que favorecem o direcionamento clínico nos casos mais brandos, além de indicar o acompanhamento adequado aos portadores das formas mais graves^{19,33}.

6 CONCLUSÕES

1. A β -talassemia *minor* é a síndrome talassêmica mais freqüente na população atendida no Hospital Universitário.
2. As características clínico-laboratoriais predominantes destes pacientes são: adulto, gênero feminino, caucasiano, com anemia microcítica e hipocrômica, associada à anisopoiquilocitose eritrocitária.

NORMAS ADOTADAS

As normas adotadas para a confecção desse trabalho estão de acordo com a terceira edição da Normatização para os Trabalhos de Conclusão do Curso de Graduação em Medicina, resolução nº 001/2001, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina em 05 de julho de 2001.

REFERÊNCIAS

1. Linker CA. Blood. In: Tierney Jr. LM, McPhee SJ, Papadakis MA, editors. Current: Medical Diagnosis & Treatment. 43rd ed. Stamford: McGraw-Hill/Lange; 2005. p. 184-209.
2. Lukens JN. Thalassemias and related diseases. In: Wintrobe MM, Lee GR, editor. Wintrobe's clinical hematology. 10th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998. p. 1405-48.
3. Quesenberry P. Hematologic Diseases. In: Cecil RL, Wyngaarden JB; Smith LH; Bennet JC, editors. Cecil: Tratado de medicina interna. 21^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 983-8
4. Olivieri, NF. The Beta-Thalassemias. N Engl J Med 1999 341(2): 99-109.
5. Ohls RK, Christensen RD. Diseases of the blood. In: Nelson WE, Behman RE, Kliegman R, Arvin AM, editores. Nelson: Textbook of Pediatrics. 17^{ed}. Rio De Janeiro: WB Saunders, 2003. p. 573-617
6. Takeshita K. Thalassemia, Beta. E-Medicine Review Article [Online]. February 20, 2002. Disponível em: <http://www.emedicine.com/med/topic2260.htm>
7. Clarke GM, Higgins TN. Laboratory Investigation of Hemoglobinopathies and Thalassemias: Review and Update. Clin Chem Aug 2000; 46: 1284-90.
8. Rund DE, Rachmilewitz E. New Trends in The Treatment Of Beta-Thalassemia. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2000; 33-2: 105-18.
9. Olivieri NF, Brittenham, GM. Iron-Chelanting Therapy and Treatment Of Thalassemia. Blood 1997; 89: 739-61.
10. Paula EV, Saad ST, Costa FF. Quelação Oral de Ferro na Beta-Talassemia. Rev Bras Hematol Hemoter 2003; 25 (1): 59-63.
11. Hendricks LK, Kutlar A. Thalassemia, Alpha. E-Medicine Review Article [Online]. August 11, 2003. Disponível em: <http://www.emedicine.com/med/topic2259.htm>
12. Martins CSB, Ramalho AS, Sonati MF, Gonçalves MS, Costa FF. Molecular Chracterization of Beta-Thalassemia Heterozygotes in Brazil. J Med Genet 1993; 30: 797-800.

13. Branco RM, Hirano ZMB, Haas LJ, Rosa P. Prevalência de betatalassemia em pacientes portadores de anemia microcítica em Blumenau-SC. ARS CVRANDI - A Rev. da Clínica Médica 1999 Out.
14. Filho FM, Naoum PC, Moreira HW, Angulo IL. Variabilidade polimórfica de hemoglobinas humanas anormais em indivíduos das cidades de Barretos e Colina, SP, Brasil. Rev Bras Pat Clin 1988; 24(2): 32-9.
15. Ramalho AS, Magna LA, Costa FF, Grotto HZW. Talassemia menor: um problema de saúde pública no Brasil? Rev Brasil Genet 1985; 8(4): 747-54.
16. Ramalho AS. A talassemia *minor* como causa de anemia no estado de SP. Rev Bras Pat Clin 1986; 22(2): 32-8.
17. Leoneli GG, Imperial RE, Marchi-Salvador DP, Naoum PC, Bonini-Domingos, CR. Hemoglobinas anormais e dificuldade diagnóstica. Rev Bras Hemat Hemot 2000; 22(3): 396-403.
18. Araújo JT, Ribeiro VS, Araújo RAT. Formas de talassemia identificadas na cidade de SP. Rev Hosp Clin Fac Med SP 1987; 42(6): 267-72.
19. Orlando GB, Naoum PC, Siqueira FAM, Bonini-Domingos CR. Diagnóstico laboratorial de hemoglobinopatias em populações diferenciadas. Rev Bras Hemat Hemot 2000; 22(2): 111-21.
20. Serra HG, Martins CSB, Paiva E Silva RB, Ramalho AS. Evaluation of genetic counseling offered to Brazilian carriers of the beta-thalassemia trait and to their relatives. Brazilian Journal of Genetics 1995; 18(3): 479-84.
21. Williams J, Lichtman MA, editors. Williams Manual of Hematology – Companion Handbook. 6th ed. New York: Mcgraw-Hill, 2003. p. 90-8.
22. Forget BG, Pearson HA. Hemoglobin synthesis and thalassemias. In: Handin RI, Lux SE, Stossel TP, editors. Blood: principles & practice of hematology. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995. p. 1525-79.
23. Weatherall DJ. The thalassemias. In: Williams J, Beutler E, editors. Hematology. 5th ed. New York: Mcgraw-Hill, 1995. p. 581-615.
24. Zago AM, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia: fundamentos e prática. São Paulo: Editora Atheneu, 2001. p. 301-28.

25. Castilho EM, Naoum PC, Graciano RAS, Silva RA. Prevalências de talassemia alfa em pacientes com anemia e em pessoas sem anemia. Rev Bras Pat Clin 1987; 23(5): 131-4.
26. Naoum PC. Diagnóstico das hemoglobinopatias. São Paulo: Sarvier, 1987.
27. Tunaci M, Tunaci A, Engin G, Özkorkmaz B, Dinçol G, Acunas G et al. Imaging features of thalassemia: pictorial review. Eur Radiol 1999; 9: 1804-9.
28. Zago MA, Costa F, Bottura C. Beta-thalassemia in brazil. Brazilian J Med Biol Res 1981; 14: 383-8.
29. Sabiston DC. Baço. In: Sabiston DC, Lyerly HK. Tratado de Cirurgia: as bases biológicas da prática médica moderna. 16^a ed. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p. 1256-80.
30. Schwartz SI. Baço. In: Schwartz SI, Shires TG, Spencer FC, Husser WC. Princípios de Cirurgia 7a ed. México: Macgraw Hill; 1998. p 1301-16.
31. Farmakis D, Glakoumis A, Polymeropoulos E, Aessopos A. Pathogenic aspects of immune deficiency associated with beta-thalassemia. Med Sci Monit 2003; 9(1): 19-22.
32. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. Blood 2002 Jan; 99 (1): 36-43.
33. Compri MB, Polimeno NC, Stella MB, Ramalho AS. Programa comunitário de hemoglobinopatias hereditárias em população estudantil brasileira. Rev Saúde Pública 1996; 30(2): 187-95.

APÊNDICE
(Protocolo De Pesquisa)

PROTOCOLO DE ESTUDO DAS SÍNDROMES TALASSÊMICAS
DIAGNOSTICADAS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO (1980-2004)

*Pesquisadores: Atul Kumar Taneja
Dra. Vera Lúcia Paes C. Ferreira
Prof. Dr. Jovino dos Santos Ferreira*

ESTUDO Nº: _____ Nº PRONTUÁRIO: _____
PESQUISADOR: _____ DATA: ____ / ____ / ____

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____
Idade: _____ Sexo: ☐ M ☐ F Raça/Cor: ☐ B ☐ N ☐ A
Endereço: _____ Cidade: _____
Naturalidade: _____ Escolaridade: _____
Estado Civil: _____ Profissão: _____
Telefone: _____ Obs: _____
Condição atual: ☐ M (Data: ____ / ____ / ____)
☐ V (Evolução: _____)

ANAMNESE

QP: _____
HDA: _____

HF: _____

EXAME FÍSICO: _____

LABORATÓRIO

Hemograma - Hematimetria: _____ Ht: _____ Hb: _____
Reticulócitos: _____
Plaquetas: _____
BT: _____ BD: _____ BI: _____ Ferritina: _____
TGO: _____ TGP: _____ FA: _____ γ GT: _____
Eletroforese de Hemoglobina: _____

Curva de Fragilidade Osmótica: _____
Teste de Coombs: _____

EXAMES COMPLEMENTARES: _____

CONDUTA TERAPÊUTICA: _____

Transfusão sangüínea? ☐S ☐N (Quantidade: _____)

ATO CIRÚRGICO

Data: ____ / ____ / ____

Tipo de esplenectomia: ☐Parcial ☐Total

Presença de Baço Acessório: ☐S ☐N (_____)

Necessidade de Colecistectomia: ☐S ☐N

Necessidade de Transfusão: ☐S ☐N (Hemácias: _____ Plaquetas: _____)

ANATOMO-PATOLÓGICO

Data : ____ / ____ / ____

Laudo: _____

PÓS-ESPLENECTOMIA

Hemograma - Hematimetria: _____ Ht: _____ Hb: _____

Reticulócitos: _____

Plaquetas: _____

Leucócitos: _____

BT: _____ BD: _____ BI: _____

Profilaxia: ☐Anti-pneumococo ☐Anti-HiB ☐Anti-meningococo

Antibióticos: _____

PATOLOGIAS

1. _____ data : ____ / ____ / ____

2. _____ data : ____ / ____ / ____

3. _____ data : ____ / ____ / ____

4. _____ data : ____ / ____ / ____

5. _____ data : ____ / ____ / ____

6. _____ data : ____ / ____ / ____